



## Uso de Siltuximab y Meplazumab para COVID-19

### PUNTOS CLAVE

- Hasta el momento existe evidencia de muy baja calidad y con conflictos de interés potenciales que apoyan la eficacia de los inhibidores de Interleucina 6 (*Siltuximab*) o del anticuerpo anti basigina (*Meplazumab*) para tratar COVID-19.
- No existen recomendaciones de sociedades científicas que sugieran el uso de *Siltuximab* o *Meplazumab* para tratar COVID-19. Es necesario reflexionar si el costo de estas tecnologías supera el beneficio que brindan.
- Los datos de seguridad, tolerancia y farmacocinética de *Meplazumab* todavía no están disponibles, y deberían considerarse antes de utilizarlo como tratamiento potencial.
- El virus SARS-CoV-2 utiliza las células que expresan CD147 como puerta de unión y entrada con su proteína S.
- La interleucina 6 es un marcador de progresión a un estado de hiperinflamación, enfermedad grave y pronóstico desfavorable en COVID-19.

### ANTECEDENTES

Con el apareamiento de SARS-CoV-2 y el desarrollo de la pandemia, se hizo necesaria la investigación sobre su patogenia y en base a estos nuevos conocimientos se han propuesto varias dianas terapéuticas. Las experiencias con otros coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV, permitieron dirigir el camino hacia algunos detalles del novel coronavirus. Hasta el momento se han descrito sus proteínas estructurales y algunos procesos que permitirían la fusión del virus en el humano.

Se conoce que la puerta de entrada al huésped es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), esta unión además se constituye en un factor de alta virulencia<sup>1</sup>. Además se ha propuesto que la proteína viral de superficie "S" (spike protein) se une a las células que expresan el clúster de diferenciación 147 (CD147), también denominado proteína "*basigina*"<sup>2</sup>. Así mismo se ha observado que la severidad de la COVID-19 está en relación con la respuesta inflamatoria que esta despierta. La citoquina *interleucina seis (IL-6)* es uno de estos productos que modula la respuesta de avance de la enfermedad hacia la insuficiencia respiratoria. Incluso elevaciones moderadas de esta y otros marcadores inflamatorios, se consideran factor pronóstico desfavorable y de correlación directa con de gravedad, por ejemplo, el desarrollo de un estado de hiperinflamación, y la denominada "tormenta de citoquinas"<sup>3-5</sup>.

### EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del COVID-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias PUCE*

*Basigina* es un tipo de super-inmunoglobulina, que se expresa en algunas células de epitelios, endotelios y la sangre. Dentro de sus funciones se pueden mencionar: inducción de metaloproteasas, expresión de transportadores transmembrana, regulación de gametogénesis y respuesta linfocitaria<sup>1,2,6</sup>. Además, se la ha reconocido como receptor principal de parásitos del género *plasmodium* y algunas proteínas como ciclofilina A (CyPA) e integrina<sup>7,8</sup>. Se ha vinculado al anticuerpo monoclonal humanizado IgG<sub>2</sub> anti-CD147, **meplazumab**, como tratamiento para SARS-CoV-2, al bloquear la fusión celular de la proteína S con basigina<sup>2,9</sup>.

La IL6 es una glicoproteína secretada en el endotelio y el tejido conectivo por células como macrófagos, linfocitos T y fibroblastos. Se libera en la presencia de otras interleucinas como IL1 y estimula la actividad inflamatoria en general. También se han propuesto los anticuerpos monoclonales (AcM), inhibidores de IL6 como terapias inmunitarias contra COVID-19, **Siltuximab**, es un AcM quimérico (ratón-humano) que cumple con esta función<sup>1,3,10-13</sup>.

El presente estudio pretende revisar la efectividad de estos tratamientos en el tratamiento de COVID-19 en base a la evidencia publicada sobre el tema.

## PREGUNTA

---

¿Son efectivos Siltuximab o Meplazumab para el tratamiento de COVID-19?

## METODOLOGÍA

---

La fecha de búsqueda de información fue el 4 de junio de 2020. Se extrajeron datos de artículos científicos obtenidos de las bases de datos: MEDLINE a través de Pubmed, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library Central, Cochrane Central Register of Controlled Trials, TRIP Database, WHO ICTRP, ICH GCP, LILACS, SCIELO, plataformas prepublicación y literatura gris.

Se emplearon los términos coronavirus, síndrome respiratorio agudo severo, COVID-19, siltuximab, meplazumab, sus tesauros y sinónimos que pudieran aportar datos en la estrategia. Para la búsqueda en Pubmed se emplearon las siguientes estrategias de búsqueda:

**Siltuximab:** (((((((("COVID-19" [Supplementary Concept]) OR ("COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept]))) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept])) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus \*")) OR (covid\*)) OR ("wuhan coronavirus")) OR (2019-nCoV)) OR (SARS-CoV\*)) OR (2019nCoV)) AND (((((((("chimeric monoclonal antibody") OR (Sylvant)) OR ("CNTO 328") OR ("CNTO-328")) OR ("anti-IL-6 antibody")) OR ("siltuximab" [Supplementary Concept])) OR ("anti-interleukin 6 receptor antibodies")) OR ("anti-IL-6")) NOT (tocilizumab))

**Meplazumab:** (((((((("COVID-19" [Supplementary Concept]) OR ("COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept]))) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept])) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus \*")) OR (covid\*)) OR ("wuhan coronavirus")) OR (2019-nCoV)) OR (SARS-CoV\*)) OR (2019nCoV)) AND (((((((((((((((anti-basigin) OR ("anti basigin")) OR ("basigin antibody")) OR (Anti-EMMPRIN)) OR ("anti EMMPRIN")) OR (Meplazumab)) OR ("BSG protein" AND antibody)) OR ("anti-BSG protein")) OR ("anti BSG protein")) OR ("BSG protein antibody")) OR ("anti BSG")) OR ("anti-CD147 antibody")) OR ("anti CD147 antibody")) OR (anti AND "cluster of differentiation 147" AND antibody)) OR ("Humanized Anti-Basigin Antibodies")) OR (("Humanized Anti-Basigin") AND (Antibod\*)))

## RESULTADOS

---

### SILTUXIMAB

Se encontraron 2 registros de ensayos clínicos que todavía están reclutando participantes y de los cuales no se encontraron resultados preliminares:

Ensayo clínico	Detalles	Intervención - Comparación	Identificador de ClinicalTrials.gov
Efficacy and Safety of Siltuximab vs. Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia <sup>14</sup>	<p>Ensayo aleatorizado sin enmascaramiento, de fase 2</p> <p>Pacientes estimados: 200 pacientes</p> <p>Estado: reclutando participantes</p>	<p>Intervención: Siltuximab una única dosis endovenosa de 11 mg / kg</p> <p>Comparación: Metilprednisolona una dosis endovenosa de 250 mg de por 3 días + 30 mg por 3 días más</p>	<p>NCT04329650</p> <p>Fecha inicio estudio: 15 abril 2020</p> <p>Fecha estimada fin: 20 mayo 2020</p>
Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs (COV-AID) <sup>15</sup>	<p>Ensayo aleatorizado sin enmascaramiento, de fase 3</p> <p>Pacientes estimados: 342 pacientes</p> <p>Estado: reclutando participantes</p>	<p>Intervención: Siltuximab una única dosis endovenosa de 11 mg / kg</p> <p>Comparación: Cuidado habitual, Anakinra, Anakinra + Siltuximab, Tocilizumab, Anakinra + Tocilizumab</p>	<p>NCT04330638</p> <p>Fecha inicio estudio: abril 2020</p> <p>Fecha estimada fin: diciembre 2020</p>

Además, se encontró un estudio retrospectivo, en el que 21 pacientes recibieron 11 mg/Kg/día de siltuximab por vía endovenosa infundido en una hora. El uso fue autorizado como uso compasivo en pacientes en los cuales ya se había iniciado ventilación no invasiva. Las edades se comprendían entre 48 a 75 años. Se evidenció reducción de los niveles de PCR, 7/21 (33%) mejoraron clínicamente y fueron retirados del ventilador, 9/21 (43%) se estabilizaron, 4/21 (19%) empeoraron su estado y 1/21 (5%) falleció. Se trata de un estudio observacional, que no ha sido evaluado por pares. Tiene escasa validez interna debido a poca población, escaso seguimiento (reportan 8 días) y variables de medición subjetivas. Nace de un registro en ClinicalTrials: An Observational Study of the Use of Siltuximab (SYLVANT) in Patients Diagnosed With COVID-19 Infection Who Have Developed Serious Respiratory Complications (SISCO)<sup>16</sup>, en este se había propuesto un seguimiento más largo.

Se encontraron además recomendaciones de sociedades científicas que señalan que hace falta evidencia para aceptar el uso de siltuximab en COVID-19, las recomendaciones se encuentran en los documentos: "Immune-Based Therapy Under Evaluation for Treatment of COVID-19" de National Institutes of Health de Estados Unidos y "Position Statement: Investigational immunomodulatory medicines for COVID-19 v2.0" del Interim support for UK hospital clinicians del Reino Unido<sup>17,18</sup>.

**Siltuximab** se ha aprobado por la Agencia de Medicamentos y Alimentación de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) únicamente como tratamiento de la enfermedad de Castleman<sup>19</sup>.

## MEPLAZUMAB

Se encontró un estudio *in-vitro* que evidencia que se puede inhibir la replicación del SARS-CoV-2 mediante el uso de meplazumab, al bloquear la unión de la proteína S con el receptor CD147 (Concentración del efecto máximo - CE50: 24.86 µg/mL y la mitad de la concentración inhibitoria mínima - IC50: 15,16 µg / ml)<sup>2</sup>.

Un ensayo clínico localizado en plataformas preprint, se realizó en 17 pacientes con enfermedad severa o crítica, a los que se les administró meplazumab 10 mg por vía endovenosa en los días 1, 2 y 5; encontró buena tolerancia y buen perfil de seguridad de este fármaco. Las diferencias significativas fueron en el tiempo de alta (p = 0.006), mejoría clínica (p = 0.021), mejoramiento de los patrones tomográficos y una conversión virológica negativa (HR = 0.37, IC95% [0.155-0.833]). No se evidenciaron mejorías en PCR. Este estudio presenta conflicto de intereses, tiene una magnitud pequeña y se observan inconsistencias en sus participantes, las variables de medición no son concluyentes<sup>9</sup>.

Cabe señalar que **meplazumab** es un fármaco que no tiene registro actualmente en la FDA ni en la EMA. Se encontró en los registros de ClinicalTrial.gov que todavía sigue reclutando participantes para la fase 1 en la que están evaluando la seguridad, tolerancia y farmacocinética, sin encontrarse resultados preliminares todavía<sup>20</sup>.

## CONCLUSIONES

Existen datos limitados y de muy baja calidad acerca de la eficacia de siltuximab y meplazumab para tratamiento de los pacientes con COVID-19.

La evidencia existente clínica y preclínica a la fecha, no es suficiente para apoyar o negar el uso del anti-IL-6 siltuximab o del AcM meplazumab para tratar a pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Los datos referentes a Siltuximab provienen de un estudio retrospectivo de baja calidad interna, ensayos clínicos están ejecutándose sin resultados preliminares al momento.

La información de Meplazumab proviene de un estudio *in-vitro* y un ensayo clínico de baja calidad metodológica y con conflictos de interés potenciales.

Solo se encuentra registro de siltuximab (ATC: L04AC11) en la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria del Ecuador<sup>21</sup>.

Meplazumab es un medicamento que todavía no tiene registros de aprobación para su uso, los resultados de su seguridad, tolerancia y farmacocinética todavía no están disponibles.

El uso e implementación de estos medicamentos podría generar dificultades en el ámbito ecuatoriano. Se necesitan más estudios para recomendar su utilización, considerando si su efectividad es superior a su costo.

No existen recomendaciones de sociedades científicas que mencionen su uso.

## REFERENCIAS

1. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020; 111:102452. doi:10.1016/j.jaut.2020.102452
2. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv.* enero 2020:2020.03.14.988345. doi:10.1101/2020.03.14.988345
3. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated Interleukin-6 and Severe COVID-19: A Meta-Analysis. *J Med Virol.* abril 2020:jmv.25948. doi:10.1002/jmv.25948
4. Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis.* abril 2020. doi:10.1093/cid/ciaa449
5. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv.* enero 2020:2020.03.01.20029769. doi:10.1101/2020.03.01.20029769
6. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* mayo 2020. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.009
7. Miyauchi T, Masuzawa Y, Muramatsu T. The Basigin Group of the Immunoglobulin Superfamily: Complete Conservation of a Segment in and around Transmembrane Domains of Human and Mouse Basigin and Chicken HT7 Antigen. *J Biochem.* 1991;110(5):770-774. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123657
8. Crosnier C, Bustamante LY, Bartholdson SJ, et al. Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by Plasmodium falciparum. *Nature.* 2011; 480(7378):534-537. doi:10.1038/nature10606
9. Bian H, Zheng Z-H, Wei D, et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *medRxiv.* enero 2020:2020.03.21.20040691. doi:10.1101/2020.03.21.20040691
10. The European Medicines Agency (EMA). Siltuximab. Product information. doi:10.2307/j.ctvdf0dxq.12
11. The European Medicines Agency (EMA). Sarilumab. Product information. doi:10.2307/j.ctvdf0dxq.12
12. Roumier M, Paule R, Groh M, Vallee A, Ackerman F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv.* enero 2020:2020.04.20.20061861. doi:10.1101/2020.04.20.20061861
13. Rossi J-F, Lu Z-Y, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a Therapeutic Target. *Clin Cancer Res.* 2015;21(6):1248-1257. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2291
14. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Siltuximab vs. Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. NCT04329650. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329650?term=siltuximab&draw=3&rank=13>. Published 2020. Consultado junio 3, 2020.

15. ClinicalTrials.gov. Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs (COV-AID). NCT04330638. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330638?term=siltuximab&draw=3&rank=23>. Published 2020. Consultado junio 3, 2020.

16. ClinicalTrials.gov. An Observational Study of the Use of Siltuximab (SYLVANT) in Patients Diagnosed With COVID-19 Infection Who Have Developed Serious Respiratory Complications (SISCO). NCT04322188. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322188>. Published 2020. Consultado junio 3, 2020.

17. Interim support for UK hospital clinicians. Position Statement: Investigational immunomodulatory medicines for COVID-19 v2.0. British Infection Association Clinical Pharmacy Association. <https://www.ctag-support.org.uk/docs/immunomodulators.pdf>. Published 2020. Consultado junio 3, 2020.

18. USA National Institutes of Health. Immune-Based Therapy Under Evaluation for Treatment of COVID-19. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/>. Published 2020. Consultado junio 3, 2020.

19. Lexicomp. Siltuximab: Drug information. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/siltuximab-drug-information>. Published 2020. Consultado junio 3, 2020.

20. ClinicalTrials.gov. A Phase I Clinical Trial of Meplazumab in Healthy Volunteer. NCT04369586. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04369586?term=meplazumab&draw=2&rank=3>. Published 2020. Consultado junio 3, 2020.

21. Agencia Nacional de Regulación Control y vigilancia Sanitaria del Ecuador. Lista de principios activos con sus Códigos ATC. Guía de usuario uso del simulador para la categorización del riesgo sanitario de medicamentos.

## ELABORACIÓN

Felipe Moreno-Piedrahita Hernández,  
Especialista en Medicina Familiar,  
Evaluación de Tecnologías Sanitarias

## REVISIÓN

Dr. Santiago Escalante. Especialista en  
Patología clínica, MSc en Salud Pública.  
Julio Salazar, Especialista en Medicina  
Familiar.

## CONTACTO

Felipe Moreno-Piedrahita Hernández  
[fgmorenop@puce.edu.ec](mailto:fgmorenop@puce.edu.ec)  
(+593995616615)